

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2016.02.016

文章编号: 1005-8982(2016)02-0072-04

临床论著

黏结蛋白聚糖 2 及 E-钙黏蛋白的表达 及与结直肠腺癌淋巴结转移的关系

冯智毅

(广州医科大学附属第三医院 普外科, 广东 广州 510150)

摘要: **目的** 探讨黏结蛋白聚糖 2(syndecan 2)和 E-钙黏蛋白(E-cadherin)表达与结直肠腺癌侵袭、转移的关系。**方法** 应用免疫组织化学 SP 法检测 75 例结直肠腺癌中的 syndecan 2 和 E-Cadherin 的表达, 45 例腺瘤性息肉、30 例正常结直肠做对照组, 采用 SPSS 16.0 统计软件进行数据分析, 计数资料进行 χ^2 检验。**结果** Syndecan 2 在结直肠腺癌、腺瘤性息肉、正常结直肠组织中表达阳性率分别为 43%、80%及 100%, 与腺癌淋巴结转移、肌层浸润深度呈正相关。E-Cadherin 的表达阳性率分别为 66%、85%和 100%, 与腺癌淋巴结转移、肌层浸润深度呈负相关。**结论** A syndecan 2 和 E-Cadherin 在结直肠腺癌中表达减少, syndecan 2 高表达、E-Cadherin 低表达提示结直肠腺癌淋巴结转移发生率高。

关键词: 结直肠腺癌; syndecan 2; E-Cadherin; 淋巴结转移

中图分类号: R735.3

文献标识码: A

Relationship between syndecan 2 and E-cadherin expressions and lymphatic metastasis in colorectal adenocarcinoma

Zhi-yi Feng

(Department of General Surgery, the Third Affiliated Hospital, Guangzhou Medical University, Guangzhou, Guangdong 510150, China)

Abstract: **Objective** To investigate the relationship between the expressions of syndecan 2 and E-cadherin and lymphatic metastasis in colorectal adenocarcinoma. **Methods** The expressions of syndecan 2 and E-cadherin were tested in 75 specimens of colorectal carcinoma, 45 adenomatous polyps and 30 normal mucosae using immunohistochemical method. Chi-square test was used to analyze data with SPSS 16.0 software. **Results** The positive expression rate of syndecan 2 was 43%, 80% and 100% in colorectal carcinomas, adenomatous polyps and normal mucosa, respectively. The expression of syndecan 2 was positively correlated with lymphatic metastasis and the depth of invasion into muscularis. The positive expression rate of E-cadherin was 66%, 85% and 100% in colorectal carcinomas, adenomatous polyps and normal mucosa, respectively. The expression rate of E-cadherin was negatively correlated with lymphatic metastasis and the depth of invasion into muscularis. **Conclusions** Syndecan 2 and E-cadherin expressions decrease in colorectal adenocarcinoma compared to normal mucosa. The high expression of syndecan 2 with low expression of E-cadherin is significantly correlated with lymphatic metastasis.

Keywords: colorectal adenocarcinoma; syndecan 2; E-cadherin; lymphatic metastasis

结直肠转移是导致患者肿瘤复发、病情恶化、最终死亡的病理基础。细胞与细胞、细胞与细胞基质黏

附能力的下降是细胞侵袭和转移的第一步^[1], 黏结蛋白聚糖(syndecan)与钙黏蛋白(cadherin)及整合素共

收稿日期: 2015-09-12

同构成细胞间黏附分子复合体^[4],参与细胞与胞外基质之间的黏附,但 syndecan 与 cadherin 在结直肠癌腺癌中的表达及相互关系尚不明确。本文旨在观察 syndecan 2 和 E-cadherin 在结直肠癌腺癌组织中的表达、与淋巴结转移的关系以及与两者之间的关系。

1 资料与方法

1.1 研究对象与临床病理特点

选取 2008 年 -2012 年就诊于广州医科大学附属第三医院的 75 例结直肠癌患者。所有患者均经病理证实并行淋巴结清扫术,术前无放疗及化疗病史,年龄 32 ~ 80 岁,平均(58.2 ± 2.5)岁。术后病理分期:Ⅰ期 42 例(Ⅰa 期 20,Ⅰb 期 22)、Ⅱ期 26 例、Ⅲ期 5 例、Ⅳ期 2 例。另纳入 45 例腺瘤性息肉、30 例正常结直肠患者做为对照组。

1.2 方法

连续切片 4 张,切片厚约 5 μm,用于检测 syndecan 2 和 E-cadherin,一张阴性对照,1 张备用。一抗分别为鼠抗人 syndecan 2 和 E-cadherin,购自美国 Abcam 公司。SP 染色按试剂盒进行,用正常肝组织作阳性对照组,阴性对照用 PBS 代替一抗。

1.3 结果判断

Syndecan 2 染色阳性信号主要位于细胞的胞膜和(或)细胞浆。在高倍镜下对膜着色反应进行评分:①无着色为 0,淡着色为 1,棕黄色为 2,棕褐色为 3;②阳性范围 <5%为 0,5% ~ 25%为 1,26% ~ 50%为 2,51% ~ 75%为 3,>75%为 4。两项评分结果相加,< 2 为阴性(-),2 ~ 3 为弱阳性(+),4 ~ 5 为中度阳性(++),6 ~ 7 为强阳性(+++)。3 分以下(包括 3 分)为低表达,3 分以上为高表达。由 2 位病理科医师盲法评估组织切片与免疫组织化学结果。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 16.0 统计软件进行数据分析,计数资料用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 Syndecan 2 的表达

Syndecan 2 呈细胞膜和(或)细胞浆分布,阳性信号为棕黄色颗粒。结肠癌组织中 syndecan 2 阳性率为 43%(32/75),明显低于正常结直肠黏膜(30/30)和腺瘤性息肉(36/45),差异有统计学意义($P < 0.01$)。有趣的是,伴随癌细胞浸润深度的增加,syndecan 2

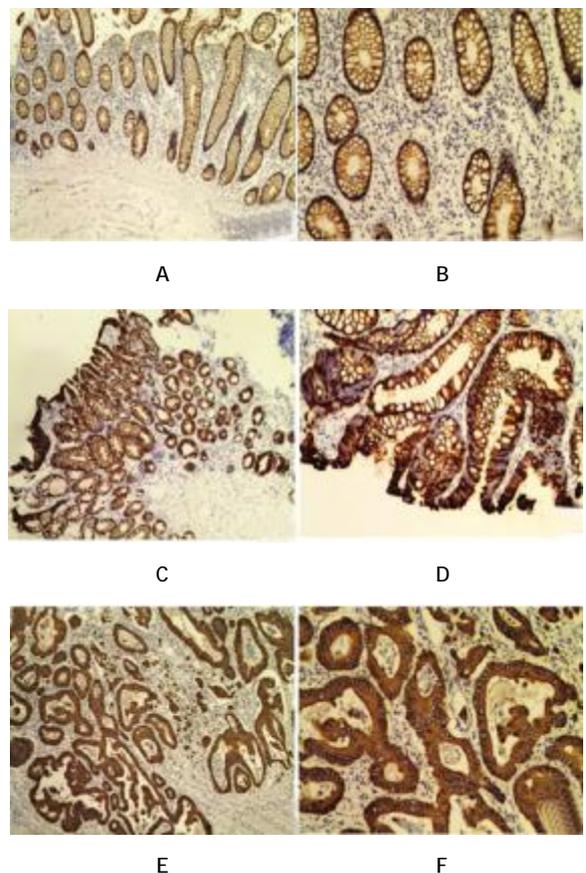
的阳性表达逐渐增强(见图 1)。

2.2 E-cadherin 的表达

结肠癌组织中 E-cadherin 阳性率为 66%(50/75),明显低于正常结直肠黏膜(30/30)和腺瘤性息肉(38/45),差异有统计学意义($P < 0.05$)。与 syndecan 2 相反,伴随癌细胞浸润深度的增加,E-cadherin 阳性表达率及强度均降低(见图 2)。

2.3 Syndecan 2 和 E-cadherin 表达与淋巴结转移的相关性

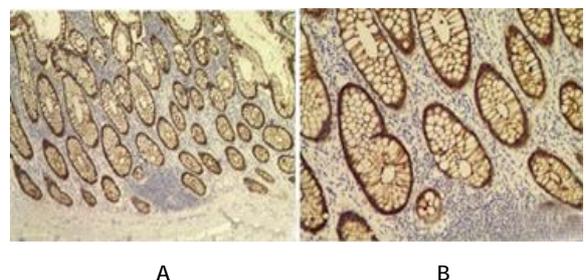
在伴淋巴结转移的结直肠癌中 syndecan-2 表



A, B: 正常结直肠黏膜中 syndecan 2 阳性表达; C, D: 腺瘤性息肉中 syndecan 2 阳性表达; E, F: 结直肠腺癌中 syndecan 2 阳性表达

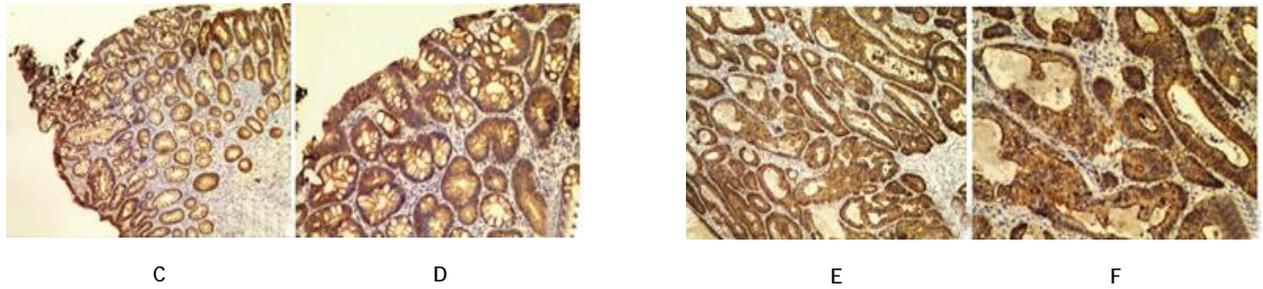
图 1 免疫组织化学法检测 syndecan 2 的表达

(SP 法 × 100, × 200)



A

B



A、B: 正常结肠黏膜中 E-cadherin 阳性表达; C、D: 腺瘤性息肉中 E-cadherin 阳性表达; E、F: 结肠腺癌中 E-cadherin 阳性表达

图 2 免疫组织化学法检测 E-cadherin 的表达 (SP 法 × 100, × 200)

达率为 30.6%(11/36), 与不伴淋巴结转移的 82.1%(32/39)比较, 差异有统计学意义($P < 0.01$)。E-Cadherin 表达率为 88.9%(32/36), 与不伴淋巴结转移的 46.2%(18/39)比较, 差异有统计学意义($P = 0.000$)。见表 1。

2.4 结肠腺癌组织中 Syndecan 2 与 E-cad-

herin 表达的关系

75 例结肠腺癌患者中, 43 例 syndecan 2 阳性表达的标本中, E-cadherin 阳性表达率为 41.90%(18/43); 而 50 例 E-cadherin 阳性表达标本中, syndecan 2 阳性表达率为 36.00%(18/50)。两者比较差异有统计学意义($P = 0.000$)。见表 2。

表 1 Syndecan 2、E-cadherin 阳性表达与结肠腺癌淋巴结转移的关系 例(%)

组别	Syndecan 2		χ^2 值	P 值	E-cadherin		χ^2 值	P 值
	阳性	阴性			阳性	阴性		
有淋巴转移	11(30.6)	25(69.4)	20.29	0.000	32(88.9)	4(11.1)	15.39	0.000
无淋巴转移	32(82.1)	7(17.9)			18(46.2)	21(53.8)		

表 2 Syndecan 2、E-cadherin 阳性表达与结肠腺癌淋巴结转移的关系 例(%)

组别	Syndecan 2 阳性	Syndecan 2 阴性	χ^2 值	P 值
E-Cadherin 阳性	18(41.90)	32(100.00)	27.90	0.000
E-Cadherin 阴性	25(58.10)	0(0.00)		

3 讨论

结肠腺癌近年来发病呈上升趋势, 其发生、发展及转移的过程中均存在细胞黏附分子及其介导行为的改变。Syndecan 家族是一个重要细胞黏附分子家族, 主要包括 1、2、3 及 4 等 4 种亚型, 在高侵袭力的结肠癌细胞株中, syndecan 2 蛋白表达明显高于其他 syndecan 家族亚型^[9]。研究表明, syndecan 2 在良性间皮细胞中的表达明显高于腺癌组织^[9], 本研究中正常结肠黏膜腺体和腺瘤性息肉中的 syndecan 2 表达高于结肠腺癌。但有研究发现在高侵袭力的结肠癌细胞株中 syndecan 2 蛋白表达增加^[9], 本研究也发现随着肿瘤浸润深度的加深而增强。在良性肿瘤、正常组织中高表达的 syndecan 2 在肿瘤侵

袭力加强、浸润程度加深的情况下表达增加的原因尚不明确, 可能与 syndecan 2 从肿瘤细胞表面脱落有关。在 syndecan 2 的 N 端 Leu(149) 残基处可以被 MMP-7 剪切^[4], 致使胞外段脱落在细胞培养基或细胞及基质中, 脱落的 syndecan 2 可提高结肠癌细胞的黏附、侵袭及迁移能力^[5]。Syndecan 2 能调节细胞之间或细胞与胞质外之间的相互作用, 从而影响肿瘤细胞的黏附、侵袭行为^[6-8]。本研究中, syndecan 2 在有淋巴结转移的结肠癌显著低于没有淋巴结转移的样本, 提示随着 syndecan 2 表达的缺失, 结肠癌细胞与细胞外基质黏附的能力降低, 更易发生淋巴结转移。

E-cadherin 是钙依赖性黏附蛋白超家族成员之一, 是维持正常上皮完整性和极性的跨膜糖蛋白, 当 E-cadherin 表达降低或其他因素损害 E-cadherin 的黏附功能时, 肿瘤细胞就易于脱离并逃离原发灶发生侵袭转移。E-cadherin 缺失是上皮间质转化发生的一个标志, E-cadherin 在结肠癌细胞中低于正常结肠黏膜, 在 TNM 分期晚、有远处转移的结肠癌患者中表达更低。在肿瘤浸润边缘表达低于肿瘤

中心,提示可能在肿瘤浸润边缘有上皮间质转化发生^[9]。生存分析发现,E-cadherin 低表达的患者总生存期比高表达的患者短^[10-11]。本组资料显示,正常结直肠黏膜呈强阳性表达,腺瘤性息肉中有所降低,在结直肠腺癌呈降低表达,E-cadherin 蛋白异常表达与结直肠腺癌的浸润深度、脉管侵犯、淋巴结转移和远处转移紧密相关,该实验结果与国外文献报道较一致。

Syndecan 与 cadherin 和整合素共同构成细胞间黏附分子复合体,本研究中 syndecan 2 和 E-cadherin 表达呈负相关,提示两者在结直肠癌的发生、发展过程中沿着相反的方向起协同作用。但这两种基因蛋白是直接相互调节机制还是通过 syndecan 家族的其他成员和 E-cadherin 调节目前还不清楚,有待于进一步研究。另外,细胞黏附强度并非单纯由黏附分子决定,也与抗黏附分子及增粘剂有关^[7],同时接受细胞上受体或配体的调节^[8],因此本研究进一步会分析不同影响因子作用下 syndecan 2 和 E-cadherin 表达与结肠癌细胞淋巴结转移之间的关系。

总之,本研究表明结直肠腺癌中 syndecan 2 和 E-cadherin 表达低于正常结直肠黏膜腺体和腺瘤性息肉,且与淋巴结转移情况密切相关,两者在癌的发生发展过程中沿着相反的方向起协同作用。

参 考 文 献:

- [1] Balzer EM, Konstantopoulos K. Intercellular adhesion: mechanisms for growth and metastasis of epithelial cancers[J]. Wiley Interdiscip Rev Syst Biol Med, 2012, 4(2): 171-181.
- [2] Couchman JR, Gopal S, Lim HC, et al. Syndecans: from peripheral coreceptors to mainstream regulators of cell behaviour[J]. Int J Exp Pathol, 2015, 96(1): 1-10.
- [3] Vicente CM, Ricci R, Nader HB, et al. Syndecan-2 is upregulated in colorectal cancer cells through interactions with extracellular matrix produced by stromal fibroblasts[J]. BMC Cell Biol, 2013(14): 25.
- [4] Choi S, Kim JY, Park JH, et al. The matrix metalloproteinase-7 regulates the extracellular shedding of syndecan-2 from colon cancer cells[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2012, 417(4): 1260-1264.
- [5] Choi S, Choi Y, Jun E, et al. Shed syndecan-2 enhances tumorigenic activities of colon cancer cells[J]. Oncotarget, 2015, 6(6): 3874-3886.
- [6] Kwon MJ, Kim Y, Choi Y, et al. The extracellular domain of syndecan-2 regulates the interaction of HCT116 human colon carcinoma cells with fibronectin[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2013, 431(3): 415-420.
- [7] Choi Y, Kim H, Chung H, et al. Syndecan-2 regulates cell migration in colon cancer cells through Tiam1-mediated Rac activation[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2010, 391(1): 921-925.
- [8] Lee H, Kim Y, Choi Y, et al. Syndecan-2 cytoplasmic domain regulates colon cancer cell migration via interaction with syntaxin-1[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2011, 409(1): 148-153.
- [9] Dass SD, Cheah PL, Ong DB, et al. E-cadherin downregulation at the infiltrating tumour front is associated with histological grade and stage in colorectal carcinoma of Malaysians[J]. Malays J Pathol, 2015, 37(1): 19-24.
- [10] Jie D, Zhongmin Z, Guoqing L, et al. Positive expression of LSD1 and negative expression of e-cadherin correlate with metastasis and poor prognosis of colon cancer[J]. Dig Dis Sci, 2013, 58(6): 1581-1589.
- [11] Yun JA, Kim SH, Hong HK, et al. Loss of e-cadherin expression is associated with a poor prognosis in stage III colorectal cancer[J]. Oncology, 2014, 86(5/6): 318-328.
- [12] Nakagawa H, Matsumoto Y, Matsumoto Y, et al. Design of high-performance anti-adhesion agent using injectable gel with an anti-oxidative stress function[J]. Biomaterials, 2015(69): 165-173.
- [13] Garouniatis A, Zizi-Sermpetzoglou A, Rizos S, et al. Vascular endothelial growth factor receptors 1, 3 and caveolin-1 are implicated in colorectal cancer aggressiveness and prognosis-correlations with epidermal growth factor receptor, CD44v6, focal adhesion kinase, and c-Met[J]. Tumour Biol, 2013, 34(4): 2109-2117.

(张蕾 编辑)